Exchange

SEP 2 1 1921

Aus dem Laboratorium der Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf. (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Schloßmann.)

Lane Medical Library

Über den Einfluss normalen, antitoxinfreien Pferdeserums auf die experimentell erzeugte Diphtherieinfektion und -intoxikation des Meerschweinchens.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

VETERINÄR-MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER HESSISCHEN LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU GIESSEN.

VORGELEGT VON

WILLY KASTENMEYER
AUS WALDERBACH.

STUTTGART.
DRUCK DER UNION DEUTSCHE VERLAGSGESELLSCHAFT.
1919.

Gedruckt mit Genehmigung der veterinär-medizinischen Fakultät zu Gießen. Referent: Geheimrat Prof. Dr. Olt.

Sonderabdruck aus: Archiv für Kinderheilkunde. LXVII. Band.

Es erscheint vermessen, an dem festgefügten Bau der Immunitätswissenschaften rütteln zu wollen, insbesondere an der Lehre von der Wirksamkeit des antitoxischen Diphtherieheilserums gegenüber den Toxinen des Diphtheriebazillus, die theoretisch und experimentell so gut begründet und recht eigentlich Fundament und Ausgangspunkt für die gesamte neuere Immunitätsforschung geworden ist. Und doch wollen die Zweifel an der therapeutischen Wirksamkeit des Heilserums nicht verstummen, ja es mehren sich in den letzten Jahren — seit dem Ansteigen der Mortalitäts- und Letalitätskurve im Jahre 1909 — die Stimmen, die zu verschärfter Kritik der Erfolge auffordern und offen zugeben, das stolze Wort Behrings, „daß es der vereinten prophylaktischen und therapeutischen Wirkung des Heilserums gelingen werde, die Furcht vor der Diphtherie zu einer aus früheren Zeiten überkommenen Legende zu machen," habe sich nicht in vollem Umfang bestätigt. Behring selbst hat sich dieser Erkenntnis nicht verschlossen. Dafür zeugt sein rastloses Bemühen, das Mittel zu verbessern, seinen Heileffekt zu erhöhen, seine schädlichen Nebenwirkungen zu verringern. Dafür zeugt vor allen Dingen seine letzte Gabe, das Toxin-Antitoxingemisch T.-A., mit

dem er der Menschheit ein Mittel zur aktiven Immunisierung und damit eine neue Waffe gegen den immer noch furchtbaren Feind in die Hand gab.

Die früheren Gegner der Heilserumtherapie (Hansemann, Kassowitz, Gottstein, Soltmann, Kohts u. a.) leugneten jeden spezifischen Erfolg des Heilserums. Kassowitz legt auf Grund großen statistischen Zahlenmaterials dar, daß in Triest, London, Petersburg, Moskau, Basel auch nach Einführung der allgemeinen und frühzeitigen Serumbehandlung die Diphtheriesterblichkeit unbeeinflußt geblieben, ja sogar in die Höhe gegangen sei. Dieselbe Feststellung macht Raphael für Kurland für die Jahre 1891—1909. Den steilen Abfall der Diphtheriemortalitätskurve seit Beginn der Serumtherapie (1895) führt Gottstein zurück auf die verbesserten hygienischen Verhältnisse und auf eine günstigere Gestaltung der allgemeinen, natürlichen Lebensbedingungen. Purjesz betont noch, daß dem Wegfalle der mechanischen und toxischen Insulte bei der früheren lokalen Behandlung der Diphtherie ein wesentlicher Anteil an den günstigen Resultaten der Serumtherapie zukomme, und Rosenbach und Purjesz erklären das Sinken der Erkrankungs- und Todesziffern aus der natürlichen Wellenbewegung jeder Epidemie. Dem Diphtherieheilserum wäre eben zustatten gekommen, daß es eingeführt wurde, als bereits der Anfang einer deutlichen Talwelle der Mortalität zu konstatieren war, und erfahrungsgemäß würden epidemische Krankheiten mit der Abnahme der Epidemie auch milder in ihrem Verlaufe.

Wenn wir die Berechtigung des letzten Einwandes auch anerkennen und zugeben müssen, daß die Diphtherieepidemie sowohl 1894 einen leichteren Charakter annahm wie 1909 ein ernsteres Antlitz gewann, so dürfen die übrigen Einwände doch als widerlegt gelten. Statistiken sind sehr subjektiver Deutung fähig, trotz der scheinbar objektiven Sprache der Zahlen. In Statistiken werden leichte Fälle, deren Heilung nicht zugunsten eines Mittels, und verlorene Fälle, deren Tod nicht zu Lasten des Mittels angesetzt werden dürfen, nebeneinander geführt. Und man kann Zahlen gegen Zahlen setzen. So konnte Siegert an Hand ebenso großer Zahlen wie Kassowitz nachweisen, daß die Mortalität seit Einführung der Serumtherapie in geradezu überzeugender Weise abgenommen hatte. Auch Virchow, der von seinem Standpunkt als Zellularpathologe sich zuerst dieser neuen Humoraltherapie gegenüber skeptisch verhielt, beugte sich der Gewalt „der brutalen Zahlen“. Er wurde aber besonders zur Anerkennung des Serums veranlaßt durch die Tatsache, daß die Letalität nach kurzem Aussetzen der spezifischen Behandlung mit unwiderleglichen Ziffern in die Höhe stieg, nach erneuter Anwendung des Mittels aber sofort wieder sank. Gerade diese und ähnliche Er-

fahrungen in Kliniken, Krankenhäusern, sowie in der ambulanten Praxis hatten neben den ausschlaggebenden Beobachtungen am Krankenbett die erfahrensten Ärzte Heubner, Baginsky, Widerhofer, Ganghofner, Siegert u. a. die Überzeugung gewinnen lassen, daß wir in dem Diphtherieheilserum ein spezifisches Mittel gegen die Diphtherie haben, dem kein anderes Therapeutikum an die Seite gesetzt werden kann, und an der Tatsache der großen therapeutischen Erfolge des Serums im allgemeinen kann nicht gerüttelt werden.

Indessen es machte doch jeder erfahrene Arzt die Beobachtung, daß das Serum in einzelnen Fällen versagt, und es drängt sich die Frage nach den Gründen dieser Mißerfolge auf. Naturgemäß fand sie die verschiedenartigste Beantwortung. Zunächst lag es nahe, die Ursache für das Ausbleiben des Erfolges im Patienten zu suchen. Alle Autoren waren ja darüber einig, daß eine Heilung von einer Infektionskrankheit nur durch aktive Mitwirkung des Organismus zustande kommen könne und daß die abnorme Widerstandslosigkeit gewisser Individuen gegenüber dem Diphtheriegift in der mangelnden Reaktionsfähigkeit der Zellen ihres geschwächten Körpers begründet sei. So betonen denn Heubner, Baginsky, Ganghofner, Wieland, v. Szontagh u. a., daß die eigentliche Quelle des Versagens der Serumtherapie in der durch diese Kachexie bedingten, besonders erhöhten individuellen Giftempfänglichkeit liege, und sie suchen die Gründe für die Kachexie in chronischen Infekten (Tuberkulose, Lues), in Mischinfektionen, anatomischen Organveränderungen, konstitutionellen Anomalien. Daß die neueste Zeit mit ihrer übergroßen Bewertung der Konstitutionen und Diathesen für das Zustandekommen und den Verlauf einer Krankheit dieses Moment in den Vordergrund schiebt, kann nicht wundernehmen, so macht Thiemich neben alimentären und infektiösen Schädigungen gerade die Konstitutionsanomalien für die besonders geringe Immunität dieser Patienten verantwortlich.

Auch die zu kleinen Dosen oder die zu späte, vielleicht auch verzettelte Verabfolgung des Serums (Bötticher) hat sicher in manchen Fällen als Ursache des negativen Resultates zu gelten, denn übereinstimmend geht aus allen Statistiken wie aus den Einzelbeobachtungen der Autoren hervor, daß bei schwerer Erkrankung nur die rechtzeitige und ausreichende Zufuhr Aussicht auf Erfolg bietet (Baginsky, Knoespel, Wickmann, Kleinschmidt, Erhardt, Greene, Mondolfo, Krumbein und Tomarkin), weil durch sehr große Serumdosen selbst verankerte Toxine von Körperzellen losgesprengt werden können. Allein gerade die traurige Erfahrung, daß das Serum auch bei frühzeitiger Anwendung, ausreichender Dosierung und optimaler (intravenöser) Applikation den tödlichen Ausgang nicht aufhalten konnte, hatte

die Frage nach der therapeutischen Wirksamkeit des Serums aufs neue ins Rollen gebracht und nach neuen Gründen für den Mißerfolg zu suchen gezwungen. Man fand die Gründe dann ferner in der gesteigerten Virulenz der Erreger. Es läßt sich nicht leugnen, daß die Epidemie der letzten Jahre einen ernsteren Charakter als die früherer Jahre hat, und daß die schweren Verlaufsformen mit all ihren gefürchteten Schädigungen des Zirkulations- und Nervensystems sich häufen. Und nicht nur quantitative Erhöhung der Bösartigkeit, sondern auch qualitative Unterschiede in der Giftproduktion der Diphtheriebazillen ergeben sich als Resultate der neueren Forschung. Ehrlich hatte schon — durch die verschiedene Avidität der Gifte zum Antitoxin veranlaßt — von Toxoiden, Protoxoiden, Syntoxoiden, Epitoxoiden oder Toxonen gesprochen, ebenso nimmt Brauer in Analogie mit den verschiedenen Giften des Tuberkelbazillus gewichtige qualitative Differenzen im Diphtherievirus und seinen Toxinen an und erklärt das Versagen des Heilserums unter Umständen damit, daß „das Diphtherieheilserum, das mit bestimmten Giften gewonnen und unter bestimmten Gesichtspunkten kontrolliert wird, keineswegs das Optimale zu sein braucht für eine gerade vorliegende Epidemie". Engelmann hält die Symbiose der Diphtheriebazillen mit anderen Keimen von größter Bedeutung für die Virulenz und sieht die Ursache für einen Mißerfolg des Serums darin, daß offenbar verschiedene Arten von Bazillen und Giften in den verschiedenen Fällen, die wir als Diphtherie bezeichnen, vorhanden sind. Auch von pathologisch-anatomischer Seite erhält diese Annahme eine Stütze, denn bei der histologischen Untersuchung von 144 Fällen reiner, unkomplizierter Diphtherie stellte Fahr in Herz, Leber und Nieren nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschiedene Organveränderungen fest und schloß daraus auch auf qualitative Differenzen der Giftstoffe, gegen die ein einheitlich gewonnenes Antitoxin nicht in allen Fällen wirksam zu sein brauchte.

Morgenroth nahm ein Wiederfreiwerden der Toxine an, da die Bindung von Toxin und Antitoxin in saurer Lösung reversibel ist und durch chemische Vorgänge im Muskel aufgehoben werden könnte. Man kann sich vorstellen, daß diese Toxine, wenn sie nicht durch überschüssiges, noch frei zirkulierendes Antitoxin paralysiert werden, irreparable Schädigungen an den Zellen des Körpers setzen.

Von bedeutsamstem Interesse mußte endlich bei dem Forschen nach den Gründen für das Versagen des Serums die Frage nach dem spezifisch wirkenden Agens im Diphtherieheilserum selbst, respektive nach der Spezifität des Heilserums überhaupt sein, und da ergab sich gleich eine Fülle von Problemen. Ist das Antitoxin allein der wirksame Faktor? Und wenn es das wirksame Prinzip ist, geht dann

der Gehalt an Immunitätseinheiten dem präventiven und kurativen Werte parallel? Oder sind neben dem Antitoxin noch andere Substanznn im Serum bei der Heilung wirksam? Kommt endlich dem artfremden Serum als solchem ein Anteil an der Heilung zu und welcher? Soviel Fragen, soviel widersprechende Antworten. Schon die Beurteilung des Antitoxingehaltes als des alleinigen Trägers der Serumwirkung ist eine durchaus verschiedene. Ehrlich setzte bekanntlich auf Grund theoretischer Erwägungen und ausgedehnter experimenteller Studien den Heileffekt des Serums direkt proportional dem Gehalt an Immunitätseinheiten und Marx, Steinhardt, Banzhof (zit. bei Kraus und Schwoner), Berghaus konnten durch umfangreiche Tierexperimente die Richtigkeit dieser Ansicht bestätigen. Auch nach Kleinschmidt steht und fällt die Heilserumbehandlung mit dem Gehalt des Serums an Antitoxin, und er erblickt den Beweis hierfür darin, daß mit reinem, antitoxischem Eiweiß (Serum antidiphthericum depuratum Ruppel) mindestens das gleiche zu erreichen ist wie mit einem Plasma, welches außer dem Antitoxin womöglich noch andere Stoffe von kurativem Effekt enthält.

Es war aber von jeher aufgefallen, daß die eigentlich toxischen Symptome der schweren Diphtherie: Fieber, Nierenaffektion, Herzveränderungen, Lähmungen, von dem antitoxischen Serum nur mangelhaft beeinflußt wurden, entgegen der Theorie, auf der das Heilserum basiert war, daß dagegen der eigentliche Heileffekt am Krankheitsherd selbst sich abspielte. So betonen Wieland und v. Szontagh gerade als Hauptwirkung des Serums die günstige Beeinflussung des lokalen Prozesses. Es lag daher nahe, die Wirkung nicht nur bei der antitoxischen Komponente zu suchen. Die Franzosen (Roux, Marfan, Cruveilhier) hatten von vornherein eine direkte Proportionalität zwischen Antitoxingehalt und Heilwert in Abrede gestellt, die Wirkung vielmehr zum Teil dem Agglutinin, der sensibilisierenden Substanz und anderen noch wenig bekannten Stoffen, die unter dem Namen „préventives“ oder „antimicrobiennes“ zusammengefaßt werden, zugeschrieben und deshalb bei der Wertbestimmung des Heilserums nicht nur die Zahl der Immunitätseinheiten, sondern auch den bakteriziden Titer, die sog. antibakterielle Quote („pouvoir préventiv“ im Gegensatz zum „pouvoir antitoxique“) nach einer von Roux ausgearbeiteten Methode bestimmt. v. Szontagh kommt infolge der Beobachtung am Krankenbette zu der Überzeugung, daß die antitoxischen Fähigkeiten eines Diphtherieserums bei der Heilung der Diphtherie im menschlichen Organismus nicht der giftparalysierenden Kraft entsprechen, die auf Grund von Tierexperimenten angenommen werden müssen. Und gerade die Disproportionalität zwischen der günstigen lokalen und der weniger zufriedenstellenden all-

gemeinen Wirkung läßt ihn den Gedanken aussprechen, daß wir mit dem Diphtherieheilserum nicht nur ein das Diphtherietoxin inaktividierendes Antitoxin, sondern außer diesem noch Potenzen einführen, welche nur am lokalen Prozeß in Aktivität treten, oder dort gewisse bis dahin schlummernde Kräfte aktivieren, bzw. stimulieren. Letzten Endes vermutet er in bakteriziden Kräften des Serums die eigentliche Heilwirkung.

In jüngster Zeit bestreiten Kraus und Baecher, Kraus und Schwoner, Uffenheimer, Barikine auf Grund ausgedehnter Tierexperimente die Abhängigkeit des Heilwertes vom Antitoxingehalt, „der sog. Vitrowert ist nicht der getreue Ausdruck des Heilwertes".

Kraus, Uffenheimer, Roux wollen sogar unter Umständen von einem geringwertigen Serum bessere Resultate gesehen haben als von einem hochwertigen. Diese Annahme erfährt eine Stütze durch Beobachtungen von Spronck und Hamburger, die Ziegen gleiche Mengen Tetaninsantitoxin teils in zweiwertigem, teils in vierwertigem Serum injizierten. Bei der Prüfung des Antitoxingehaltes im Blute nach 10, 17, 24 resp. 31 Tagen ergab sich bei den mit zweifachem Tetanusserum gespritzten Tieren noch eine doppelt so große Menge des Antitoxins wie bei den mit vierfachem Tetanusserum gespritzten. Die beiden Autoren schlossen daraus, daß bei der raschen Eliminierung der artfremden Globuline auch die untrennbar an sie gebundenen Antitoxine vernichtet und so dem Körper entzogen würden, daß also Sera mit niedrigerem Titer, von denen größere Mengen injiziert werden müssen, um die gleiche Anzahl Antitoxineinheiten zuzuführen, einen länger dauernden Schutz gewähren als die hochwertigen; und sie suchen weiter, in Analogie mit diesen Erfahrungen bei Tetanus, die hinter den Erwartungen zurückgebliebenen Erfolge des hochwertigen Diphtherieserums durch die rasche Ausscheidung der Antitoxine zu erklären. Kraus bringt ein neues Moment in die Diskussion, indem er den Heilwert des Serums nicht nur von der Menge der Antitoxine, sondern auch von deren Avidität abhängig sein läßt. Jedenfalls ist die Frage nach der Proportionalität von Antitoxin und Heilerfolg zurzeit noch Gegenstand der Kontroverse, und solange es nicht entschieden ist, ob das Antitoxin wirklich der alleinige Träger der Heilwirkung ist, solange wird auch die Forderung nach den immer größeren Antitoxingaben nicht von allen Autoren gestellt und ihre Notwendigkeit nicht einstimmig anerkannt werden. Reiche, Beyer, Goldmann z. B. sprechen sich gegen die dauernde Steigerung der Antitoxindosen aus.

Daß das Serum den Antitoxingehalt verlieren und dadurch unwirksam werden könnte, ist auf Grund der staatlichen Prüfung ausgeschlossen. Schön-Ladniewski hatte diese Vermutung ausgesprochen, da er trotz

rechtzeitiger und reichlicher Serumzufuhr in zwei Fällen einen vollständigen therapeutischen Mißerfolg erlebte und einen dritten Fall durch Verabfolgung eines Serums von jüngerem Datum und anderer Provenienz in letzter Stunde vor dem traurigen Ausgange bewahren konnte. Es hat sich aber herausgestellt, daß der Antitoxingehalt des Serums zwar in den ersten drei Monaten um ein geringes sinkt, sich dann aber sehr lange Zeit auf gleicher Höhe hält.

Die eigentlichen Zweifel an der Spezifität der Antitoxinwirkungen wurden aber erst laut, als sich wiederholt therapeutische Erfolge mit Diphtherieheilserum auch bei Krankheiten nichtdiphtherischer Ätiologie erzielen ließen. So konnte der Erfolg des Diphtherieheilserums bei Erysipel (Babes, Polak, Koller, Boyksen, Uhlig), bei Streptokokkenempyem (Johannessen), Streptokokkendiphtherie (Koloman Szegö), Puerperalsepsis (Polak, Rolly), Knochenkaries (Rolly), Hämoglobinurie (Marie, René et H. Rouèche), Peritonitiden, Karbunkel und Phlegmonen (Polak) nicht gut dem Antitoxingehalt zugeschrieben werden, und der Glaube an die Spezifizität der gegen bestimmte Erreger gewonnenen Sera wurde weiter erschüttert durch die erfolgreiche Anwendung von Antistreptokokkenseris gegen Staphylokokkensepsis. Die Erkenntnis, daß man mit dem Serum selbst als einem artfremden Eiweißkörper heilende Substanzen in den Körper einführe, und die Anwendung normalen Pferdeserums bei den verschiedensten Infektionskrankheiten ergaben sich dann von selbst als logisches Postulat. Hansemann hatte übrigens schon 1894 die Vermutung ausgesprochen, daß die Injektion einer erheblichen Quantität artfremden Serums für den Körper kein gleichgültiger Eingriff sei und auch bei der Diphtherie die Wirkung gelegentlich eine günstige sein könne. In der Folge wurden dann auch gute Resultate berichtet von Injektionen normalen Pferdeserums bei Erysipel (Polak, Boyksen, Franke), Streptokokkenangina (Bertin, Sevestre, zit. bei Johannessen), Pemphigus, Urtikaria, Ekzemen, Graviditätstoxikosen, Purpura, Skorbut (verschiedene Autoren), in letzter Zeit auch bei Flecktyphus (Roubitscheck) und Gonorrhoe (Luithlen). Die Veterinärmedizin hat ebenfalls die Verwendung normalen Pferdeserums in ihre Behandlungsmethoden aufgenommen. Hinz berichtet von überraschenden Erfolgen der subkutanen Injektionen bei der Hundestaupe, die durch große Dosen, 80—100 ccm pro die, in etwa 90% der Fälle geheilt werden konnte, während die früheren therapeutischen Maßnahmen, auch die bisher verwandten Heilsera, versagten und fast 90% Mortalität hatten.

Von dieser Anwendung nichtimmunisierten Serums bei anderen Infektionskrankheiten war es dann nur ein Schritt zu dem Versuch, auch bei der Diphtherie normales Pferdeserum zu injizieren, um den

Einfluß auf den Krankheitsprozeß zu studieren. Hatten also frühere Beobachter zur Beurteilung des spezifischen Heilwertes immer nur die Heilserumtherapie in Gegensatz gestellt zur rein medikamentösen Behandlung (Rumpel, Reiche, Rolly) resp. zu indifferenten Injektionen von Kochsalzlösung (v. Strümpell), so handelte es sich jetzt darum, normales Pferdeserum gegen antitoxisches Diphtherieserum auszuspielen. Rolly verlangte zum Beispiel, um ein Urteil über den Wert des Heilserums zu gewinnen, daß ein Drittel aller Patienten mit normalem Pferdeserum, das zweite Drittel mit Diphtherieserum und das letzte Drittel ohne Serum behandelt werden sollte. An kleinem Material (5 Fälle) hatte schon Bertin (zit. bei Johannessen) dieser Forderung entsprochen und dabei die Beobachtung gemacht, daß reines, nichtimmunisiertes Pferdeserum dieselbe Wirkung hatte wie antitoxisches Diphtherieserum; im großen aber schritt erst Bingel zu dieser Frage, indem er während eines Zeitraumes von 4 Jahren alle wegen Diphtherie aufgenommenen Patienten, im ganzen 937, ohne Rücksicht auf Alter, Geschlecht, Krankheitszustand, Intensität und Lokalisation der Krankheitserscheinungen alternierend mit gewöhnlichem Pferdeserum und mit antitoxischem Serum injizierte — und das Resultat war verblüffend. Weder die Letalität noch die Heilungstendenz und Dauer, weder die deszendierenden Diphtherien noch die Herz- und Nierenschädigungen wurden von dem antitoxischen Serum irgendwie besser beeinflußt als von dem gewöhnlichen Pferdeserum, auch Art und Dauer der Lähmungen waren die gleichen, ja in bezug auf die Lähmungen glaubte Bingel sogar einen kleinen Vorzug des Pferdeserums vor dem antitoxischen Serum aus seinen Statistiken herauslesen zu dürfen. (Dieser Vorsprung ließe sich aber so erklären, daß das antitoxische Serum doch mehr schwere Fälle am Leben erhalten hätte, die dann infolge der massiven Infektion an späteren Lähmungen erkrankt wären.) Ebenso will Bingel die schnellere Auflösung der Membranen und das rasche Verschwinden der Diphtheriebazillen, endlich die geringere Zahl der Myokarditiden und Nephritiden zugunsten des Pferdeserums in die Wagschale werfen.

Diese Erfolge des einfachen Pferdeserums erfordern eine Erklärung. Bingel selbst gibt sie nicht. Er ist nur durch die Beobachtung des ungleichen Verlaufes der Diphtherie am Krankenbett bei ganz gleicher Behandlung mit antitoxischem Diphtherieserum zur Einleitung der Pferdeserumbehandlung veranlaßt worden, und zwar war der leitende Gedanke für sein Vorgehen der, daß die guten Erfolge zu Beginn der Serumzeit den größeren Serummengen und nicht dem Antitoxingehalt zu danken wären. Dieser Schluß ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. In den ersten Jahren der spezifischen Therapie kamen Sera von so geringer Wertigkeit zur Verwendung, daß von einer Wirkung des

Antitoxins kaum die Rede sein konnte, und doch sah man große Erfolge. Ob diese nicht zum Teil dem artfremden Serum zuzuschreiben waren, läßt sich eben nicht mit Sicherheit entscheiden. Ebenso könnte die oben zitierte Behauptung Kraus' und seiner Mitarbeiter, daß niedrigerwertige Sera oft bessere Erfolge haben als höherwertige, sowie die Forderung aller Autoren nach immer größeren Dosen, durch die damit verbundene Zufuhr großer Serummengen zum Teil begründet und erklärt werden. Spronck und Hamburger gaben auch die Möglichkeit zu, daß „die Injektion einer gewissen nicht zu niedrigen Quantität heterologen Serums bei der Diphtherie einige Bedeutung habe". Und die Franzosen haben von je mehr Wert auf größere Serummengen als auf hohen Antitoxingehalt gelegt.

Eine eigentliche Erklärung für die Serumwirkung gibt aber erst die Erwägung, daß die Zufuhr heterologen Serums sich in die allgemeine parenterale Proteinkörpertherapie einreiht, über deren Wirkungsweise im Organismus gerade die klinischen Beobachtungen und Tierexperimente der letzten Jahre in mancher Hinsicht wertvolle Aufschlüsse gegeben haben, und deren Ergebnisse sich ungezwungen auf die Heilungsvorgänge am diphtherischen Krankheitsherd übertragen lassen, besonders da die Wunddiphtherie schon in den Bereich dieser Therapie gezogen ist (F. E. Müller). Nach den übereinstimmenden Erfahrungen Weichardts, Bessaus, Luithlens und Friedländers ruft jedes artfremde Eiweiß, mag es ein Bakterium, ein Serum, eine Aufschwemmung abgetöteter Keime oder das Eiweiß tierischer oder pflanzlicher Zellen sein, eine allgemeine Leistungssteigerung des Organismus hervor, die Weichardt als „unspezifische Protoplasmaaktivierung" bezeichnet, und in der er ein allgemeines biologisches Gesetz zu erkennen glaubt. Bessau nimmt die allgemeine unspezifische Resistenzerhöhung im Pfeiferschen Sinne, die in einem Makroorganismus einem Mikroorganismus gegenüber durch alle möglichen Eingriffe erzeugt werden kann, für die parenterale Zufuhr heterologer Eiweißsubstanzen (in seinem speziellen Falle für die Bakterieneinverleibung) in Anspruch und legt besonderen Wert auf die Erhöhung des Komplementgehaltes und die Beschleunigung der Komplementregeneration, zieht aber auch noch andere Momente, im wesentlichen „alle jene biologischen Faktoren, die bei der Entzündung eine Rolle spielen" in Betracht. Friedländer wendet die Abderhaldensche Theorie von dem Abbau art- und plasmafremder Substanzen durch Fermente auf die parenterale Eiweißzufuhr an und fügt als weitere Hypothese in Anlehnung an die Ehrlichsche Seitenkettentheorie die Annahme hinzu, daß diese Fermente im Überschuß gebildet werden könnten, um nicht nur das künstlich eingeführte Eiweiß, sondern auch die bei der Entzündung am Krankheitsherd entstandenen, bis zu einem gewissen Grade plasma- und

körperfremden Eiweißsubstanzen zu binden, oder zu für den Körper unschädlichen Zwischenstufen abzubauen. Als wichtigste Beeinflussung des Organismus stellte sich aber die Reizung des hämatopoetischen Systems, insbesondere des Knochenmarkes heraus. Sie verläuft unter dem Bilde einer „aktiven myeloischen Reaktion" (Müller) und ist gekennzeichnet durch die Vermehrung der weißen Blutkörperchen und das Auftreten unreifer Vorstufen der granulierten Blutzellen, also der Myelozyten und Metamyelozyten im strömenden Blute, zeigt sich aber ebenso in einer Funktionssteigerung des erythropoetischen Apparates.

Daß die Leukozytose eine vermehrte Phagozytose zur Folge hat, läßt die parenterale Eiweißzufuhr ferner zu einer stimulierenden Therapie im Sinne Metschnikoffs werden.

Es bleibt noch die Frage zu beantworten, wie die Einwirkung dieser Knochenmarksleistung auf den jeweiligen Krankheitsherd zu denken sei, und diese Aufgabe versuchte F. E. Müller zu lösen. Nach seiner Auffassung ruft jeder in den Körper eindringende Infektionsstoff eine chemotaktische Wirkung hervor, die aus zwei Faktoren besteht: den ersten bildet der vom Infektionsstoff ausgehende Reiz, der eine aktiv immunisierende Gegenleistung des Knochenmarks anregt, der zweite leitet diese aktive Leistung zum Infektionsherd hin und regt dort einen zur Heilung führenden Vorgang unter sichtbarer Herdreaktion an. Beide sind Teile der immunisierenden Körperkräfte und stellen sich gesetzmäßig auf den Reiz jedes fremd eindringenden Eiweißkörpers ein.

In diesem Reizkreislauf, der vom Infektionsherd zum Knochenmark und von dort mit den Leukozyten und Abwehrstoffen zum Infektionsherd zurückführt, kann der erste chemotaktische Faktor zu gering sein oder bei chronischem Haften der Infektion zu gering werden. Damit sistiert der Reizkreislauf, und die Körpergegenwirkung wird ausgeschaltet. Durch seine unmittelbare Wirkung auf das Knochenmark ist nun der parenteral und steril einverleibte Eiweißkörper imstande, den ersten chemotaktischen Faktor wieder einzuführen, und durch die rasche Aufsaugung vom Orte der Infektion vermag er die bereits ausgelöste Knochenmarksleistung nicht mehr an sich zu ziehen, sie wird vielmehr durch den gleichsam als Wächter und Wegweiser aufgestellten zweiten chemotaktischen Faktor der alten Infektion zum gewünschten Herd geleitet und dort wirksam. Auf die Vorgänge am diphtherischen Krankheitsherde übertragen, würde diese Leistung des Knochenmarkes gerade die günstige Beeinflussung des lokalen Krankheitsprozesses: Das Auflockern, Lösen und Abstoßen der Beläge gut erklären und so die Lokalheilung, die von jeher als die vornehmste Leistung der antitoxischen Diphtheriheilserums angesehen wurde, auch als eine Wirkung des einfachen Pferdeserums plausibel erscheinen lassen. Mit einer kühnen Schlußfolgerung könnte man auch die Wirkung

des Diphtherieheilserums so deuten, daß die antitoxische Komponente den einen Teil der Aufgabe: das Paralysieren der Toxine, das Pferdeserum den anderen Teil: die Stimulierung des Knochenmarkes und damit die Einleitung des Heilungsvorganges am Infektionsherd auf sich genommen hätte, und daß erst die Kombination beider Faktoren den vollen Heilerfolg herbeigeführt hätte.

Die Beobachtungen und Erfahrungen am Menschen lassen sich nicht ohne weiteres auf Tiere übertragen, ebensowenig wie Ergebnisse des Tierexperimentes in Parallele gesetzt werden können zu Studien am Krankenbett. Besonders die experimentell gesetzte Vergiftung des Meerschweinchens mit den Toxinen des Diphtheriebazillus ist etwas anderes als das klinische Krankheitsbild der Diphtherie beim Menschen. Es konnte daher keinen Sinn haben, die Bingelschen Erfolge beim Menschen am Tierexperiment nachprüfen zu wollen und bei der Nachahmung der Anwendung von Pferdeserum bei der Meerschweinchenvergiftung gleiche oder ähnliche Resultate zu erwarten. Aber es erschien als eine lohnende Aufgabe an sich, den Einfluß des reinen, nicht immunisierten Pferdeserums auf die künstlich erzeugte Infektion und Intoxikation des Meerschweinchens, und zwar auf das Krankheitsbild als solches und auf das hämatopoetische System im besonderen zu studieren, und dieser Aufgabe habe ich mich auf Anregung des Herrn Geh. Med.-Rates Prof. Dr. Schloßmann an der Akademischen Kinderklinik zu Düsseldorf unterzogen.

In 7 Serien wurden 35 Meerschweinchen durch subkutane Injektion infiziert. Die Tiere hatten ein Gewicht von 219—420 g; in jeder Serie kamen aber etwa gleichgewichtige Tiere zur Verwendung. Gewicht und Temperatur wurden fortlaufend bestimmt und in Kurven aufgezeichnet. Unmittelbar vor der Injektion wurde bei allen Tieren der Hämoglobingehalt des Blutes nach dem Sahlischen Hämoglobinometer geschätzt und die Leukozyten in der Zeißschen Zählkammer gezählt, bei einer Serie überdies noch die Zahl der Erythrozyten festgestellt und gefärbte Blutpräparate durchmustert.

Als Infektionsstoff diente:

1. 24stündige, unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriologischen Institut der Stadt Düsseldorf.
2. Filtrierte Diphtheriebazillenbouillon Filtrat Op. Nr. 174 aus den Behringwerken Marburg, die 3 tödliche Dosen im Kubikzentimeter enthält.
3. Giftlösung D G 7 aus den Behringwerken Marburg, deren tödliche Dosis 0,005 ccm beträgt.
4. Unfiltrierte Diphtheriegiftbouillon aus den Behringwerken

Marburg, deren tödliche Dosis für ein Meerschweinchen 0,005 ccm beträgt.

5. Filtrierte Diphtheriebouillon Filtrat Op. Nr. 181 aus den Behringwerken Marburg mit 2 Gifteinheiten im Kubikzentimeter.
6. 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriologischen Institut der Stadt Düsseldorf.
7. 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriologischen Institut der Stadt Düsseldorf. (Von einem anderen Stamm gewonnen.)

Von den 5 Tieren jeder Serie erhielt jeweils das

1. Tier die Bouillonkultur, bzw. das Filtrat, bzw. die reine Giftlösung, diente folglich als Kontrolltier. Das
2. Tier dieselbe Dosis + 1 ccm tausendfachen antitoxischen Diphtherieheilserums aus den Behringwerken zu Marburg. Das
3. Tier dieselbe Dosis + 1 ccm normalen Pferdeserums. Das
4. Tier dieselbe Dosis + 5 ccm normalen Pferdeserums. Das
5. Tier dieselbe Dosis + 10 ccm normalen Pferdeserums.

Das Pferdeserum entstammte für die erste Hälfte der Serien aus den Sächsischen Serumwerken zu Dresden, für die zweite Hälfte aus den Behringwerken zu Marburg. Um sicher antitoxinfreies Serum zu liefern, hatten die Behringwerke das Serum einem Pferde entnommen, von dem mit Bestimmtheit angenommen werden kann, daß es noch nie mit Diphtheriegift behandelt worden ist, unternahmen aber trotzdem zur Vorsicht noch eine Prüfung auf eventuellen Antitoxingehalt nach der Römerschen Methode. Überraschenderweise fand sich ein Antitoxingehalt von $^1/_{10}$ Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter. Das sächsische Pferdeserum wurde zur Prüfung des Antitoxingehaltes an das Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt geschickt und erwies sich als antitoxinfrei.

Infektionsstoff und Serum wurden in der Spritze gemischt und unter aseptischen Kautelen langsam unter die rasierte Haut der seitlichen Bauchpartien gespritzt.

2 resp. 3, 4, 6, 8, 24 Stunden nach der Injektion wurden Hämoglobin und Leukozyten, in einer Serie auch die Erythrozyten aufs neue bestimmt. Die gestorbenen Tiere wurden kurz nach dem Tode seziert.

Auf die Wiedergabe der Temperatur- und Gewichtskurven glaubte ich verzichten zu dürfen. Sie zeigten keinen besonderen Ausschlag nach den Injektionen oder doch nichts, was nicht aus anderen Publikationen bekannt wäre. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 37 und 39,8°, und gesetzmäßig vollzog sich auch bei unseren Tieren der Temperatursturz vor dem Tode. Die Gewichtskurven boten ebenso wenig Besonderheiten, nur einzelne Tiere verloren während der Krankheitstage an Gewicht.

Serie I. (Tab. S. 17.)

Zu dieser Serie war eine 24stündige, unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriologischen Institut der Stadt Düsseldorf verwendet worden. Es waren also lebende Bazillen mit ihren Toxinen und Stoffwechselprodukten injiziert worden, folglich nicht nur eine Intoxikation, sondern auch eine Infektion gesetzt und damit die Verhältnisse bei der menschlichen Diphtherie etwas besser nachgeahmt. Um sicher zu sein, daß die Bouillon genügend Giftstoffe enthält, hatten wir das Kontrolltier zuerst und allein gespritzt. Es starb am 3. Tage und bot bei der Sektion den typischen Organbefund der Diphtherievergiftung. Von demselben Diphtheriebazillenstamm ließen wir dann eine neue 24stündige Bouillonkultur herstellen und spritzten damit die übrigen 4 Tiere. Alle 4 blieben am Leben, machten zwar in den ersten Tagen einen kranken Eindruck, erholten sich dann aber, wurden lebhafter, fraßen wieder und sind jetzt — 22 Tage nach der Injektion — von gesunden Tieren nicht zu unterscheiden. Der Hämoglobingehalt des Blutes zeigte 3 Stunden nach der Injektion eine geringe, aber deutliche Neigung zum Sinken, die Leukozytenzahl in derselben Zeit mit einer Ausnahme eine geringe Steigungstendenz. Diese Versuchsanordnung erschien uns nicht ganz einwandfrei, da wir das Kontrolltier immerhin mit einer anderen Bouillon, wenn auch gleicher Herkunft, gespritzt hatten als die übrigen Tiere. Das günstige Resultat könnte also dem mangelnden Giftgehalt der zweiten Bouillon zugeschrieben werden. Deshalb haben wir den Versuch wiederholt (Serie 6) und dieses Mal alle 5 Tiere gleichzeitig gespritzt.

Serie II. (Tab. S. 18.)

Dieser Versuch verlief sehr eindeutig. Alle Tiere erhielten 6 Gifteinheiten. Das Meerschweinchen, das neben der filtrierten Bouillonkultur antitoxisches Serum erhalten hatte, zeigte keinerlei Krankheitserscheinungen und blieb am Leben. Alle anderen starben unter typischen Symptomen und boten den zu erwartenden Sektionsbefund. Auch die Dauer der Krankheit schwankte nur in geringen Grenzen zwischen 18 und 24 Stunden. Das Pferdeserum hatte also in keinem Falle die 6 tödlichen Dosen zu paralysieren vermocht. Der Einfluß auf das Knochenmark zeigte sich 4 Stunden nach der Injektion bei 2 Tieren (Nr. 3 u. 5) durch ein Sinken der Leukozytenzahlen, bei 2 Tieren (Nr. 2 u. 4) durch ein Ansteigen der weißen Blutzellen. Das Kontrolltier hatte ebenfalls niedrigere Leukozytenzahl als vor der Injektion, und wir glaubten diesen Befund dem artfremden Eiweiß der Bouillonkultur zuschreiben zu dürfen. Auch bei den übrigen Kontrolltieren reagierte das hämatopoetische System auf den Reiz der mit den Infektionslösungen eingeführten art-

fremden Eiweißkörper in gleicher Weise wie auf den des Pferdeserums. Der Hämoglobingehalt hatte in dieser Versuchsreihe bei allen Tieren abgenommen.

Serie III. (Tab. S. 20.)

Ein überraschendes, unerwartetes Ergebnis! Die 10fach tödliche Dosis einer reinen Giftlösung, die das Kontrolltier am 2. Tag prompt tötete, ließ — mit reinem Pferdeserum vermischt — 2 Tiere am Leben und zwar nicht einmal die Tiere, welche die größten Serummengen erhalten haben, sondern auch das Tier, das nur mit 1 ccm Pferdeserum gespritzt worden war. Beide Tiere machen auch jetzt noch, 20 Tage nach der Injektion, einen durchaus gesunden Eindruck. Daß das Tier Nr. 14, mit 5 ccm Pferdeserum gespritzt, gestorben ist, braucht nicht einmal als ein Versagen des Pferdeserums gedeutet zu werden, denn einzelne Tiere erliegen auch bei der Injektion mit ausreichenden Antitoxingaben infolge mangelnder Widerstandsfähigkeit der Intoxikation. Übereinstimmend zeigte sich bei allen Tieren die schwere Alteration des hämatopoetischen Systems durch das Sinken der Leukozytenzahlen und des Hämoglobingehaltes 2 Stunden nach der Injektion.

Serie IV. (Tab. S. 21.)

Wieder ein Versuch, dessen Ausfall überraschte und zu denken gibt. Es waren mit der unfiltrierten Bouillonkultur wieder lebende Bazillen injiziert worden, und um den geringen Antitoxingehalt des Marburger Pferdeserums auszugleichen, hatten wir absichtlich abnorm hohe Giftdosen — das 100fache der tödlichen Dosis, die von den Behringwerken mit 0,005 ccm angegeben worden war — injiziert. Das Kontrolltier reagierte mit der in der Tabelle genauer beschriebenen, lokalen Nekrose an der Injektionsstelle, machte in den ersten Tagen noch einen gesunden Eindruck, wurde dann aber mit jedem Tag kränker und starb am 9. Tage nach der Injektion. Die Sektion ergab den typischen Organbefund; es fiel uns aber auf, daß die Nebennieren nicht ganz so rot und geschwollen und die Darm- und Mesenterialgefäße nicht so stark injiziert waren wie bei den übrigen Tieren. Außerdem fand sich eine stark vergrößerte, weiche Milz. Krankheitsverlauf und Sektionsbefund boten also nicht so sehr das Bild der akuten Vergiftung, als vielmehr das einer schweren Infektion, ein Resultat, das wir beabsichtigt und erwartet hatten. Um so mehr mußte es auffallen, daß alle mit Pferdeserum gespritzten Tiere (neben dem durch Antitoxin geschützten Tiere) am Leben blieben und bis heute — 14 Tage nach der Injektion — keine sichtbaren Krankheitserscheinungen zeigen. Der Versuch verlief also ähnlich wie der erste, nur daß wir hier exakter vorgehen und alle Tiere gleichzeitig spritzen

konnten, da die tödliche Dosis der Bouillonkultur bekannt war. — Die Zählung der Leukozyten hatte wieder ein einheitliches Ergebnis: 6 Stunden nach der Injektion war bei allen Tieren die Zahl der weißen Blutzellen um mehrere Tausend im Kubikzentimeter gestiegen, hatte sich bei dem mit 10 ccm Pferdeserum gespritzten Tiere sogar fast verdoppelt. Also eine Reizung des Knochenmarks läßt sich nicht verkennen. Das Verhalten des Hämoglobingehaltes war nicht so einheitlicher Deutung zugänglich. Er hatte sich 1mal auf gleicher Höhe gehalten, hatte 2mal ab- und 2mal zugenommen.

Serie V. (Tab. S. 22.)

Wieder diente eine filtrierte Bouillonkultur mit bekannter tödlicher Dosis als Infektionsstoff, jedes Tier erhielt 4 Gifteinheiten und wieder wie bei Serie 2, hatte das normale Pferdeserum nicht den geringsten Einfluß auf den Krankheitsverlauf, obwohl mit diesem Serum eine gewisse Menge Antitoxin zugeführt wurde, die sich bei der Injektion von 10 ccm zu einer Antitoxineinheit steigerte. Alle Tiere starben innerhalb der ersten 22—27 Stunden. Das Meerschweinchen Nr. 25, das 10 ccm Pferdeserum erhalten hatte, erkrankte sogar unter heftigen Krämpfen (siehe Tabelle) unmittelbar nach der Injektion. Da das Tier sonst keine anaphylaktischen Erscheinungen bot, besonders nicht an der Nase putzte und keine Dyspnoe zeigte, auch sicher vorher nicht mit Pferdeserum sensibilisiert worden war, so glaubten wir die Krämpfe als Überempfindlichkeitsreaktion des kleinen Tierkörpers auf die Überschwemmung mit artfremdem Serum deuten zu dürfen. Bemerkenswerterweise waren bei allen mit Pferdeserum gespritzten Tieren 8 Stunden nach der Injektion Leukozytenzahl und Hämoglobingehalt gesunken. Wir schrieben dieses Phänomen der schweren Vergiftung zu, die den Tieren die Fähigkeit nahm, auf den Reiz der Injektion mit einer Funktionssteigerung des Knochenmarks zu reagieren und diese Annahme wurde bestätigt durch die Blutuntersuchungen der Serie 7 (siehe dort), die durchweg 8 Stunden nach der Injektion eine Zunahme der Leukozyten um etwa 2000 im Kubikzentimeter zeigte.

Serie VI. (Tab. S. 23.)

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe läßt nur eine Deutung zu: Die unfiltrierte Bouillonkultur aus dem Bakteriologischen Institut der Stadt Düsseldorf enthielt nicht genügend Gift, oder allgemeiner gesagt, nicht genügend Infektionsstoff, um die Tiere krank zu machen, geschweige denn zu töten. Wir wissen ja, daß die Giftproduktion und die Tierpathogenität auch der echten Löfflerschen Bazillen starken Schwankungen unterliegen kann. Jedenfalls blieb das Kontrolltier am Leben; damit erübrigen sich alle Vermutungen über die Wirkung des normalen

Pferdeserums bei den übrigen Tieren. Die Zahl der Leukozyten hatte bei 3 Tieren, Nr. 26, 29, 30, deutlich zugenommen, bei einem Tiere, Nr. 27, abgenommen und sich bei Nr. 28 auf gleicher Höhe gehalten. — Die Erythrozytenzahlen zeigten nur die geringen Schwankungen, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen, bis auf die Verminderung um etwa $1^1/_2$ Millionen bei Nr. 26, die wir aber wegen des vereinzelten Vorkommens nicht zu hoch bewerten möchten. — In den gefärbten Präparaten fanden sich keine pathologischen Zellen, vor allem keine unreifen Leukozyten. Die Differentialzählung der weißen Blutzellen ergab folgende Zahlen:

M 26:	Polymorphkernige Neutrophile	39%
	Große und kleine Lymphozyten	58%
	Monozyten	3%
M 27:	Polymorphkernige Neutrophile	28%
	Große und kleine Lymphozyten	68%
	Monozyten	4%
M 28:	Polymorphkernige Neutrophile	28%
	Große und kleine Lymphozyten	68%
	Monozyten	3%
	Eosinophile	1%
M 29:	Polymorphkernige Neutrophile	29%
	Große und kleine Lymphozyten	63%
	Monozyten	6%
	Eosinophile	2%

2 Türksche Reizzellen auf 100 weiße Blutzellen.

M 30:	Polymorphkernige Neutrophile	18%
	Große und kleine Lymphozyten	67%
	Monozyten	12%
	Eosinophile	2%
	Basophile	1%

2 Türksche Reizzellen auf 100 weiße Blutzellen.

Zum Vergleich haben wir auch die Blutbilder von unbehandelten Meerschweinchen ausgezählt. Eines davon diene als Paradigma:

Polymorphkernige Neutrophile	28%
Große und kleine Lymphozyten	66%
Monozyten	5%
Eosinophile	1%

Also auch in dem Verhältnis der einzelnen Zellarten zueinander zeigten sich keine Verschiebungen, nur machte sich bei den Tieren Nr. 29 und 30, die 5 und 10 ccm Pferdeserum erhalten hatten, die Reizung des Knochenmarks in einer leichten Steigerung der Monozytenzahlen und dem Auftreten Türkscher Reizzellen geltend.

Tabelle zu Serie I.

Lfd. Nr.	Nr. der Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 3 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 3 Stunden nach der Injektion	Resultat
1	1	3. 9. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf.	3. 9. 18 4. 9. 18 5. 9. 18 6. 9. 18	370 350 350 350	5,4	—	87	84	9600	9800	Am 4. 9. Ödem an der Injektionsstelle. Tier krank. Dyspnoe. Am 5. 9. Zustand verschlechtert. Frißt nicht. Reaktionslos auf Geräusch und Berührung. Haarkleid gesträubt, glanzlos. Gestorben 6. 9. morgens. Sektionsbefund: Um Injektionsstelle leichte Infiltration mit multipl. Blutungen. Geringer Aszites. Bauch-eingeweide stark hyperämisch. Auffallend große hämorrhag. Herde in der Magen- und Darmschleimhaut. Starke Vergrößerung und Rötung der Nebennieren mit Blutungen. Lungen atelektatisch mit vielen splenisierten Stellen.
2	6	7. 9. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 1 ccm 1000-faches antitoxisches Diphtherie-heilserum.	7. 9. 18 8. 9. 18 9. 9. 18 10. 9. 18	260 275 285 290	7,7	3,5 anti-toxisches Serum	98	87	6440	5080	Am 8. 9. morgens macht Tier schwer-kranken Eindruck. Ganz apathisch in einer Ecke zusammengekauert. Frißt leidlich. Am 9. 9. ist Tier wieder etwas munterer. Frißt ziemlich gut. Am 10. 9. ist Tier ziemlich leb-haft. Appetit gut. Am 11. 9. Tier hat sich sichtlich erholt. Von jetzt ab ganz gesund.
3	7	7. 9. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 1 ccm nor-males Pferdeserum (Sächsisch Serumwerk Dresden).	7. 9. 18 8. 9. 18 9. 9. 18 10. 9. 18	285 270 270 290	7,0	3,5 norm. Serum	93	84	4840	5400	Am 8. 9. macht Tier kranken Eindruck, frißt aber noch leidlich. Halt sich still in einer Ecke zurückgezogen. Am 9. 9. und 10. 9. Tier unverändert. Futteraufnahme reich-licher. Am 11. 9. Besserung. Appetit gut. Vom 12. 9. ab ist Tier ganz gesund.
4	8	7. 9. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 5 ccm nor-males Pferdeserum (Sächsisch Serumwerk Dresden).	7. 9. 18 8. 9. 18 9. 9. 18 10. 9. 18	270 265 255 270	7,4	18,5 norm Serum	98	94	10160	10600	Am 8. 9. und 9. 9. ist Tier krank. Ver-kriecht sich in einer Ecke des Käfigs. Steckt Schnauze in Boden. Sträubt das Haarkleid. Apathisch. Frißt schlecht. Am 10. 9. Tier wieder etwas lebhafter, frißt gut. Am 11. 9. macht Tier gesunden Eindruck, der auch weiterhin anhält.
5	9	7. 9. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillen.bouillonkultur aus dem bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 10 ccm nor-males Pferdeserum (Sächsisch. Serumwerk Dresden).	7. 9. 18 8. 9. 18 9. 9. 18 10. 9. 18	260 260 260 260	7,7	38,5 norm. Serum	95	92	7600	7880 4020 nach 72 Std.	Am 8. 9. morgens Tier krank. Appetit schlecht. Am 9. 9. Zustand verschlimmert. Hockt apathisch in einer Ecke zusammen-gekauert; Haarkleid gesträubt. Dyspnoe. Appetit bedeutend vermindert. Am 10. 9. leichte Besserung. Zunahme des Appetits. Vom 11. 9. ab zunehmende Besserung.

Tabelle zu Serie II.

Lfd. Nr.	Nr. der Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 4 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 4 Stunden nach der Injektion	Resultat
6	10	9. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon. Filtrat Op. Nr. 174 mit 3 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringwerke Marburg).	9. 9. 18 10. 9. 18	340 310	5,9	–	104	97	9800	7600	Am 10. 9. morgens schwer krank. Haarkleid gesträubt. Dyspnoe. Frißt nicht. Bleibt bewegungslos auf Rücken oder Seite liegen. Fällt von selbst um. Ist nicht imstande sich zu bewegen. Gestorben 10. 9. mittags. Sektionsbefund: Talergroße Infiltration an der Injektionsstelle mit Hämorrhagien. Bauch eingeweide hämorrhagisch. Nebennieren geschwollen und stark hyperämisch. Geringes Pleuraexsudat. In der Milz multiple Hämorrhagien. Lungen atelektatisch.
7	2	6. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon. Filtrat Op. Nr. 174 mit 3 Gifteinheiten im ccm (Behringwerke Marburg) und 1 ccm 1000faches antitox. Diphtherieheilserum.	6. 9. 18 7. 9. 18 8. 9. 18 9. 9. 18 10. 9. 18	380 350 390 410 420	5,3	2,6 antitoxisches Serum	97	82	4600	7800	Am 7. 9. morgens ist Tier ziemlich munter und frißt. Vom 8. 9. ab zeigt das Tier keinerlei Krankheitserscheinungen.
8	3	6. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon. Filtrat Op. Nr. 174 mit 3 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringwerke Marburg) und 1 ccm normales Pferdeserum (Sachs. Serumwerk Dresden).	6. 9. 18 7. 9. 18	380 365	5,3	2,6 norm. Serum	74	78	10800	8600	Am 7. 9. morgens Tier schwer krank. Haarkleid gesträubt, Augen verklebt. Reagiert nicht auf Geräusch und Berührung. Unfähig sich zu bewegen. Frißt nichts. Gestorben 7. 9. mittags. Sektionsbefund: Infiltration mit diffusen Blutungen an der Injektionsstelle. Baucheingeweide stark hyperämisch, bes. Mesenterialgefäße. Nebennieren geschwollen u. gerötet. Blutungen in der Magenschleimhaut. Geringes Pleuraexsudat. Lungen splenisiert.

Tabelle zu Serie II.
(Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Nr. der Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 4 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 4 Stunden nach der Injektion	Resultat
9	4	6. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon, Filtrat Op. Nr. 174 mit 3 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringwerke Marburg) und 5 ccm normales Pferdeserum (Sächs. Serumwerk Dresden).	6. 9. 18 7. 9. 18 8. 9. 18	390 340 330	5,1	12,8 norm. Serum	92	82	5600	11200	Am 7. 9. schwer krank; liegt in einer Ecke zusammengekauert. Haarkleid gesträubt, frißt nicht. Ödem an der Infektionsstelle. Gestorben 8. 9. morgens. Sektionsbefund: Sulzige Infiltration und diffuse Hämorrhagien an der Injektionsstelle. Baucheingeweide hyperämisch. Hämorrhagien in der Magenschleimhaut. Beide Nebennieren stark gerötet, blutig infiltriert. Pleuritisches Exsudat in ziemlicher Menge. Lungen atelektatisch mit pneumonischen Herden. Exsudat im Herzbeutel.
10	5	6. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon. Filtrat Op. Nr. 174 mit 3 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringwerke Marburg) und 10 ccm normales Pferdeserum (Sächs. Serumwerk Dresden).	6. 9. 18 7. 9. 18 9. 9. 18	420 390 470	4.8	23,8 norm. Serum	98	86	8800	4100	Am 7. 9. macht Tier moribunden Eindruck. Frißt nichts. Gestorben am 8. 9. mittags. Sektionsbefund: Linkes Auge eitrig verklebt. Geringes diffuses Ödem an den beiden Injektionsstellen mit multiplen Hämorrhagien. Blutiges Exsudat in der Bauchhöhle. Peritoneum und Baucheingeweide stark häperämisch mit kapill. Blutungen. Hämorrhagien an der ganzen inneren Bauchwand, am Darmkanal u. Urogenitalapparat. Nebennieren geschwollen und gerötet. Lungen atelektatisch. Überaus reichliches serös-blutiges, pleuritisches Exsudat. Lungen splenisiert.

Tabelle zu Serie III.

Lfd. Nr.	Nr der Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 2 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 2 Stunden nach der Injektion	Resultat
11	11	10. 9. 18	0,5 ccm DG 7 Behringwerke Marburg = 1fach tödliche Dosis.	10. 9. 18 11. 9. 18	340 315	0,147	—	80	77	8080	5160	Am 11. 9. morgens noch ziemlich munter, frißt. Am Abend die ersten Krankheitszeichen. Am 12. 9. morgens ist Tier gestorben. Sektionsbefund: Ausgebreitete hämorrhag. Infiltration an der Injektionsstelle. Bauch-eingeweide leicht hyperämisch. Reichliches seröses Exsudat in der Bauchhöhle. Hämorrhagien am Fundusteil des Magens. Nebennieren geschwollen und stark gerötet. Lungen atelektatisch mit pneumonischen Herden.
12	12	10. 9. 18	0,5 ccm DG 7 Behringwerke Marburg (= 1ofach tödliche Dosis) und 1 ccm 1—0fa hes antitoxisches Diphtherieheilserum.	10. 9. 18 11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18	300 305 300 300 320	0,167	3,3 antitoxisches Serum	94	85	9640	8600	Am 11. 9. munter und frißt. Zeigt auch während der folgenden Tage nie Krankheitszeichen.
13	13	10. 9. 18	0,05 ccm DG 7 Behringwerke Marburg (= 10fach tödliche Dosis) und 1 ccm normales Pferdeserum (Sächs. Serumwerk Dresden).	10. 9. 18 11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18	310 310 320 300 310	0,161	3,2 norm Serum	99	92	12320	8880	Am 11. 9. ist Tier ziemlich munter u. frißt. Am 12. 9. Tier krank. Appetit schlecht. Kauert sich mit gesträubtem Haar in einer Ecke zusammen, reagiert aber auf Geräusch. Am 13. 9. leichte Besserung. Frißt besser. Am 14. 9. Zustand nicht verändert. Frißt wieder schlechter. V. 15. 9. ab sichtliche Besser., die anhaltend ist.
14	14	10. 9. 18	0,05 ccm DG 7 Behringwerke Marburg (= 1ofach tödliche Dosis) und 5 ccm normales Pferdeserum (Sächs. Serumwerk Dresden).	10. 9. 18 11. 9. 18 12. 9. 18	330 320 320	0,152	15,2 norm Serum	89	82	8200	6160	Am 11. 9. morgens noch ziemlich munter und frißt, gegen Abend bereits schwer krank und am 12. 9. morgens tot im Käfig. Sektionsbefund: An Injektionsstelle ausgedehntes sulziges Infiltrat mit multiplen Hämorrhagien. Bauch-eingeweide hyperämisch. Mesenterialgefäße sehr stark injiziert. Der ganze Pylorusteil des Magens ist dunkelrot verfärbt mit multiplen Blutungsherden. Blutig seröses Exsudat in der Bauchhöhle. Nebennieren geschwollen u. intensiv gerötet. Reichliches pleurit. Exsudat. Lungen atelektatisch.
15	15	10. 9. 18	0,05 ccm DG 7 Behringwerke Marburg (= 10fach tödliche Dosis) und 10 ccm normales Pferdeserum (Sächs. Serumwerk Dresden).	10. 9. 18 11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18	305 310 320 310 330	0,164	32,8 norm. Serum	92	92	9300	8080	Am 11. 9. munter. Appetit gut. Am 12. 9. weniger lebhaft. Futteraufnahme schlechter. Am 13. 9. Zustand wieder besser. Frißt gut. Vom 14. 9. ab ist Tier vollständig gesund.

Tabelle zu Serie IV.

Lfd. Nr.	Nr. des Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kulturgift bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 6 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 6 Stunden nach der Injektion	Resultat
16	16	11. 9. 18	0,5 ccm unfiltrierte Diphtheriegift-Bouillon Behringwerke Marburg (= 100fach tödliche Dosis).	11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18 15. 9. 18	340 350 360 350 340	1.47	—	91	94	9280	12440	Am 12. 9. Tier krank; stark gerötetes Ödem an der Injektionsstelle. Am 13. 9. blaßt das Ödem ab. Befinden ziemlich gut. Am 14. 9. an Infektionsstelle nekrot. Herd, dessen Berührung sehr schmerzhaft. Tier frißt und ist ziemlich munter. Am 15. 9. Nekrose breitet sich weiter aus. Befinden sehr gut. Am 16. 9. an der Injektionsstelle etwa talergroße, trockene, derbe, schwarzrote Kruste, über der die Haare ausfallen. Druck schmerzhaft. Befinden und Appetit gut. Am 19. 9. Befinden plötzlich sehr verschlechtert. Frißt nichts. Am 20. 9. gestorben.
17	17	11. 9. 18	0,5 ccm unfiltrierte Diphtheriegift-Bouillon Behringwerke Marburg (= 100fach tödliche Dosis) und 1 ccm 1000faches antitox. Diphtherieheilserum.	11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18 15. 9. 18	280 280 280 290 280	1,79	3,6 antitoxisches Serum	100	92	12480	18600	Am 12. 9. ziemlich munter, frißt aber nicht. Am 13. 9. Befinden und Appetit unverändert. Am 14. 9. ziemlich munter Appetit gut. Vom 15. 9. ab frisch und munter, frißt gut.
18	18	11. 9. 18	0,5 ccm unfiltrierte Diphtheriegift-Bouillon Behringwerke Marburg (= 100fach tödliche Dosis) und 1 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringwerke Marb.	11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18 15. 9. 18	285 300 290 310 300	1,75	3,5 norm. Serum	114	94	10280	14680	Am 12. 9. morgens krank, frißt nicht. Haarkleid gesträubt, steckt Schnauze in den Boden, reagiert aber auf Geräusch. Am 13. 9 Zustand wenig verändert. Frißt etwas. Am 14. 9. sichtliche Erholung. Appetit gebessert. Am 15. 9. munter und frißt gut. Vom 16. 9. ab gesund.
19	19	11. 9. 18	0,5 ccm unfiltrierte Diphtheriegift-Bouillon Behringw. Marb. (= 100fach tödl. Dosis) u. 5 ccm norm. Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. imm Kubikzentimeter Behringw. Marburg).	11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18 15. 9. 18	260 260 260 280 270	1,92	19,2 norm Serum	98	98	10240	11120	In den ersten drei Tagen etwas weniger lebhaft, Appetit mäßig, sonst keine Krankheitszeichen. Vom vierten Tage ab wieder vollständig gesund.
20	20	11. 9. 18	0,5 ccm unfiltrierte Diphtheriegift-Bouillon Behringw. Marburg (= 100fach tödliche Dosis) und 10 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringwerke Marburg).	11. 9. 18 12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18 15. 9. 18	260 260 260 260 250	1,92	38,5 norm. Serum	98	105	8680	15280	Am 12. 9. krank, frißt nicht. Dyspnoe. Haarkleid gesträubt, kauert sich in einer Ecke zusammen. Am 13. 9. wieder etwas besser, frißt leidlich. Am 14. 9. ziemlich munter, Appetit gut. Am 5. 9. wieder vollständig erholt, Appetit normal.

Tabelle zu Serie V.

Lfd. Nr.	Nr. des Versuchstiers	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 8 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 8 Stunden nach der Injektion	Resultat
21	21	12. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon-Filtrat Op. Nr. 181 mit 2 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringwerke Marburg)	12. 9. 18 13. 9. 18	270 240	7,4	–	92	82	15620	12640	Am 13. 9. morgens schwer krank. Rektaltemperatur 36,2° C. Fühlt sich kühl und steif an. Keine Futteraufnahme mehr. Gestorben 13. 9. vormittags 11 Uhr. Sektionsbefund: Kleines sulziges Infiltrat an der Injektionsstelle. Exsudat in der Bauchhöhle. Hämorrhagische Infiltration der Baucheingeweide. Hämorrhagien in der Milz. Nebennieren stark gerötet und geschwollen. Lungen atelektatisch. Reichliches pleuritisches Exsudat.
22	22	12. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon-Filtrat Op. Nr. 181 im Kubikzentimeter Behringwerke Marburg) und 1 ccm 1:600 des antitoxischen Diphtherieserum.	12. 9. 18 13. 9. 18 14. 9. 18 15. 9. 18 16. 9. 18	220 200 220 210 220	9,1	4,5 antitoxisches Serum	98	83	5060	8100	Am 13. 9. morgens krank. Appetit nicht ganz aufgehoben. Haarkleid gesträubt. Reagiert auf Geräusch. Am 14. 9. Zustand nicht verändert. Am 15. 9. Befinden gebessert. Appetit gut. Vom 16. 9. ab wieder ganz gesund.
23	23	12. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon-Filtrat Op. Nr. 181 mit 2 Gifteinheiten im Kubikzentimeter Behringw. Marburg) und 1 ccm normales Pferdeserum mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringw. Marburg).	12. 9. 18 13. 9. 18	230 210	8,7	4,3 norm. Serum	104	86	10960	4540	Am 13. 9. morgens schwer krank. Mit gesträubtem Haarkleid in einer Ecke zusammengekauert. Steckt Schnauze in die Erde. Reagiert nicht auf Geräusch und Berührung. Frißt nichts. Mittags bereits tot. Sektionsbefund: Am Hinterleib ausgedehntes sulzig-speckiges Infiltrat mit Hämorrhagien. Baucheingeweide hyperämisch. Mesenterialgefäße stark injiziert. Serös-blutiges Exsudat in Bauchhöhle. Diffuse hämorrhagische Herde am Magen. Nebennieren geschwollen und intensiv rot. Splenisierte Partien in den Lungen. Pleuritisches Exsudat.

Tabelle zu Serie V.
(Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Nr. des Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 8 Stunden nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 8 Stunden nach der Injektion	Resultat
24	24	12. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon, Filtrat Op. Nr. 181 mit 2 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringw. Marburg) und 5 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringwerke Marburg).	12. 9. 18 13. 9. 18	210 190	9,5	23,8 norm. Serum	91	89	7800	7680	Am 13. 9. morgens krank, frißt noch leidlich. Zustand verschlechtert sich zusehends, gegen Abend tritt Tod ein. Sektionsbefund: Ausgedehntes sulziges, mit multiplen Blutungen durchsetztes Infiltrat von der Injektionsstelle aus über den ganzen Unterleib. Reichliches serös-blutiges Exsudat in der Bauchhöhle. Mesenterialgefäße stark injiziert. Leber stark ikterisch. Von den Nebennieren bes. die linke geschwollen und intensiv rot. Ungefähr 5 ccm seröses pleuritisches Exsudat. In den Lungen pneumonische Herde.
25	25	12. 9. 18	2 ccm Diphtherie-Bouillon, Filtrat Op. Nr. 181 mit 2 Gifteinheiten im Kubikzentimeter (Behringw. Marburg) u. 10 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringwerke Marburg).	12. 9. 18 13. 9. 18	230 220	8,7	43,5 norm. Serum	95	86	6680	5120	Am 12. 9. unmittelbar nach der Injektion heftige, etwa 2 Stunden dauernde klonische Krämpfe der ges. Körpermuskulatur. Dabei liegt Tier bewußtlos auf der Seite. Nach einer Stunde erfolgen die Zuckungen langsamer, Tier kann sich zur Not aufrecht halten. Nach 2 Stunden hören die Krämpfe allmählich ganz auf. Tier bewegt sich einige Schritte, bleibt aber bis zu seinem Tode am 13. 9. gegen Abend ganz apathisch. Frißt nichts. Sektionsbefund: Sulziges Infiltrat an Injektionsstelle. Reichliches serös-blutiges Exsudat in Bauch- und Brusthöhle und Herzbeutel. Nebennieren vergrößert und intensiv rot. Lungen atelektatisch und splenisiert.

Tabelle zu Serie VI.

Lfd. Nr.	Nr. des Versuchs	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 24 Stund. nach der Injektion	Leukozyten vor der Injektion	Leukozyten 24 Stund. nach der Injektion	Erythrozyten vor der Injektion	Erythrozyten 24 Stund. nach der Injektion	Resultat
26	26	17. 9. 18	3 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur (Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf).	17. 9. 18 18. 9. 18 19. 9. 18 20. 9. 18	260 270 270 280	11,5	—	116	105	8160	9560	7 980 000	6 480 000	Keinerlei Krankheitserscheinungen bis zum 4. 10. 18. Injektionsstelle reizlos.
27	27	17. 9. 18	3 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur (Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf) und 1 ccm 1000faches antitoxisch Diphtherieserum	17. 9. 18 18. 9. 18 19. 9. 18 20. 9. 18	230 240 230 230	13,0	4,3 antitoxisches Serum	102	85	14200	9400	5 500 000	6 000 000	Bis zum 4. 10. 18. völlig gesund. Injektionsstelle ohne pathologischen Befund.
28	28	17. 9. 18	3 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur (Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf) und 1 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringwerke Marburg).	17. 9. 18 18. 9. 18 19. 9. 18 20. 9. 18	270 270 260 260	11,1	3,7 norm. Serum	118	115	6320	6200	5 420 000	5 580 000	Keinerlei Krankheitserscheinungen bis zum 4. 10. 18.
29	29	17. 9. 18	3 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur (Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf) und 5 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter Behringwerke Marburg).	17. 9. 18 18. 9. 18 19. 9. 18 20. 9. 18	230 240 240 250	13,0	21,7 norm. Serum	106	104	6720	8480	4 440 000	5 850 000	Macht vollständig gesunden Eindruck. Beobachtet bis zum 4. 10. 18.
30	30	17. 9. 18	3 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur (Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf) und 10 ccm normales Pferdeserum (mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentim. Behringw. Marb.)	17. 9. 18 18. 9. 18 19. 9. 18 20. 9. 18	260 280 270 280	11,5	38,5 norm. Serum	108	106	8240	9200	5 880 000	5 840 000	Bleibt gesund, ist munter, frißt. Beobachtet bis zum 4. 10. 18.

Tabelle zu Serie VII.

Lfd. Nr.	Nr. des Meerschw.	Datum	Injektion	Gewicht am	Gewicht Gramm	pro Kilogramm Körpergewicht Kultur bzw. Gift	pro Kilogramm Körpergewicht Serum	Hämoglobin in % vor der Injektion	Hämoglobin in % 8 Stund. nach der Injektion	Leukozxten vor der Injektion	Leukozxten 8 Stund. nach der Injektion	Resultat
31	31	5. 11. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf.	5. 11. 18	210	9,5	—	100	88	7000	8080	6. 11. 18. Sträubt die Haare, frißt nicht. Untertemperatur. Tod nach 42 Stunden. Typischer Sektionsbefund.
32	32	5. 11. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 1 ccm 1000-faches antitoxisches Diphtherieheilserum.	5. 11. 18 6. 11. 18 7. 11. 18 8. 11. 18	210 220 210 230	9,5	4,8 antitoxisches Serum	112	100	5650	7650	Keinerlei Krankheitserscheinungen. Beobachtet bis zum 24. 11. 18.
33	33	5. 11. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 1 ccm normales Pferdeserum mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter (Behringwerke Marburg).	5. 11. 18 6. 11. 18 7. 11. 18 8. 11. 18	240 240 230 240	8,3	4,2 norm. Serum	98	90	6890	9600	Gesund geblieben. Beobachtet bis zum 24. 11. 18.
34	34	5. 11. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf und 5 ccm normales Pferdeserum mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter.	5. 11. 18 6. 11. 18 7. 11. 18 8. 11. 18	220 240 240 230	9,1	22,7 norm. Serum	110	96	6500	9820	Wie bei Nr. 32.
35	35	5. 11. 18	2 ccm 24stündige unfiltrierte Diphtheriebazillenbouillonkultur aus dem Bakteriolog. Institut der Stadt Düsseldorf u. 10 ccm normales Pferdeserum mit $^1/_{10}$ A. E. im Kubikzentimeter.	5. 11. 18 6. 11. 18 7. 11. 18 8. 11. 18	240 250 240 230	8,3	41,7 norm. Serum	112	97	4860	7200	Wie bei Nr. 32.

Noch einmal nahmen wir eine Wiederholung des ersten Versuches vor, um die Wirkung des normalen Pferdeserums auf die Infektion mit lebenden Diphtheriebazillen zu prüfen, und dieses Mal erhielten wir ein brauchbareres Ergebnis als in der vorigen Serie, denn die Bouillonkultur enthielt offenbar genügend Gift, oder die Bazillen produzierten doch im Körper der Versuchstiere so viel Toxin, um das Kontrolltier nach 42 Stunden an typischer Diphtherie sterben zu lassen. Alle anderen Tiere blieben am Leben. Damit bestätigten sich die Ergebnisse der Serien I und IV.

Über den Blutbefund ist das Wesentliche schon in der Epikrise zu Serie V gesagt.

(Diese Versuchsreihe wurde nach Fertigstellung der Arbeit und nach ihrer Annahme als Dissertation noch eingefügt.)

Es waren also, um die Ergebnisse der Versuche noch einmal kurz zusammenzufassen, sämtliche mit antitoxischem Serum gespritzten Tiere am Leben geblieben, sämtliche Kontrolltiere mit Ausnahme von Nr. 26 der Serie VI gestorben.

Die filtrierten Bouillonkulturen Op. Nr. 174, von der 6 tödliche Dosen und Op. Nr. 181, von der 4 tödliche Dosen injiziert worden waren, hatten alle mit normalem Pferdeserum gespritzten Tiere unter akuten Vergiftungserscheinungen getötet.

Die reine Giftlösung D. G. 7, von der 10 tödliche Dosen zur Anwendung gekommen waren, ließ 2 mit antitoxinfreiem Pferdeserum gespritzte Tiere am Leben.

Die unfiltrierten Bouillonkulturen endlich zeitigten wechselnde und zum Teil widersprechende Resultate. Die Kultur aus Marburg, von der wir 100 tödliche Dosen injiziert hatten, tötete das Kontrolltier unter den Erscheinungen einer subakuten Infektion, wurde von den mit normalem Pferdeserum gespritzten Tieren ohne Schaden vertragen. Die erste Kultur aus dem bakteriologischen Institut der Stadt Düsseldorf lieferte (in nicht ganz einwandfreier Versuchsanordnung) dasselbe Ergebnis; die zweite Kultur aus derselben Quelle schaltet für Schlußforderungen dieser Art aus, die dritte endlich bestätigte das Resultat der ersten Serie.

Diese an kleinem Material gemachten Beobachtungen lassen überhaupt für die bedeutsame Frage, die wir mit den Versuchen angeschnitten haben, keinen irgendwie bindenden Schluß zu. Auch können und wollen wir für die Ergebnisse der Versuche keine Erklärung geben. Immerhin sollte die Tatsache, daß 3 Tiere, die mit 100fach tödlicher Dosis und 2 Tiere, die mit 10fach tödlicher Dosis vergiftet wurden, nach der — ich wage nicht zu sagen, infolge der — Injektion mit nicht immunisiertem Pferdeserum am Leben geblieben sind; zu ausgedehnten Nachuntersuchungen Veranlassung geben, und besonders der Umstand, daß die In-

jektion mit lebenden Diphtheriebazillen durch normales Pferdeserum unschädlich gemacht werden konnte, fordert geradezu zu Nachprüfungen in der von uns eingeschlagenen Richtung heraus.

Diesen späteren Untersuchungen bliebe es dann vorbehalten, die Versuchsbedingungen vielfach zu variieren, etwa das Serum vor der Injektion mit dem Infektionsstoff zu geben, um den eventuellen präventiven Wert kennen zu lernen, oder es der Infektion nachzuschicken und so ein präziseres Urteil über seine kurativen Fähigkeiten zu gewinnen. Auch Infektionsstoff und Serummenge ließen sich in verschiedenster Weise abstufen. Uns kam es auf einfache Versuchsbedingungen und grobe Ausschläge an, und wenn unter dem Eindruck unserer Versuche die Wirkung des antitoxinfreien (oder doch fast antitoxinfreien) Pferdeserums auf die experimentell gesetzte Diphtherieinfektion und -intoxikation des Meerschweinchens einer eingehenden Erforschung wert erscheint, so dürfte mit dieser Anregung der Zweck der Arbeit als erreicht gelten.

Ein positives Resultat lieferten daneben die Blutuntersuchungen der Versuchstiere, nämlich eine unverkennbare Reizung des Knochenmarks durch das artfremde Serum, resp. durch das heterologe Eiweiß. Sie zeigte sich in dem Abfall der Leukozyten 2 Stunden nach der Injektion, in dem langsamen und unregelmäßigen Ansteigen 3—4 Stunden nach der Injektion und in der Leukozytose 6 Stunden nach dem Eingriff, die sich nach 24 Stunden noch auf ziemlicher Höhe hielt. Es war uns leider nicht möglich, an den einzelnen Tieren fortlaufende Blutuntersuchungen vorzunehmen, aber auch die nach steigender Stundenzahl geordneten Nachuntersuchungen der einzelnen Serien boten uns eindeutige Ergebnisse und bestätigten damit die Erfahrungen am Menschen auch für das Meerschweinchen. So weitgehende Schlüsse wie auf den lokalen Krankheitsherd beim Menschen, lassen sich aus dieser Stimulierung des Knochenmarks nicht ableiten, da ja kein Infektionsherd vorhanden ist; ebenso wenig möchte ich vorläufig dem Ausfall der Hämoglobinbestimmungen einen größeren Wert beimessen. Die Schätzung nach Sahli ist zu ungenau, zuviel von individuellen Faktoren abhängig, auch war es uns aufgefallen, daß ein Vergleich der salzsauren Hämatinlösung des Meerschweinchenblutes mit der des Menschenblutes wohl gleiche Helligkeit, nie aber gleichen Farbenton ergab. Immerhin gibt der fast konstant wiederkehrende Befund eines Sinkens des Hämoglobingehaltes einen Hinweis auf die Alteration auch dieser Funktion des hämatapoetischen Systems und einen Anlaß, den Hämoglobingehalt vielleicht mit dem Autenriethschen Kolorimeter und mit einer Vergleichslösung aus Meerschweinchenblut fortlaufend zu bestimmen.

Am wichtigsten und interessantesten aber erscheint uns der fast zufällig erhobene Befund von dem Gehalt an Antitoxin im normalen

Pferdeserum. Unwillkürlich drängt sich eine Fülle von Fragen auf: Wie ist es zu erklären, daß ein Tier, das aller Voraussicht nach nicht mit Diphtheriegift immunisiert worden ist, spontan spezifische Antikörper gegen das Diphtherietoxin bildet? Dringen die Diphtheriebazillen vielleicht auch auf dem Respirationswege in den Pferdekörper ein und regen dort die Bildung von Antitoxinen an, ohne eine Erkrankung an Diphtherie hervorzurufen? Oder werden Antitoxine intrauterin von der Mutter her erworben, wie wir das nach Untersuchungen von Karasawa und Schick beim Menschen wissen? Und ist es ein ganz vereinzelter Befund, den ein besonderer Zufall aufdecken ließ, oder finden sich häufiger Antitoxine, allgemeiner gesagt, spezifische Antikörper, im normalen Pferdeblute? Gerade die letzte Frage wirft ein neues Licht auf die Bingelschen Resultate und läßt die Vermutung offen, daß manche der verwandten Pferdesera doch Antitoxin enthalten hätten — Bingel macht über eine Prüfung auf Antitoxinfreiheit keine Angaben —. Damit wäre die Frage nach der Wirkung wirklich antitoxinfreien Pferdeserums auf die menschliche Diphtherie aufs neue zur Diskussion gestellt. Für die Beurteilung des normalen Pferdeblutes aber ergeben sich durch die oben angeregten Fragen neue Gesichtspunkte; und Untersuchungen, die vielleicht noch andere Antigene mit ihren zugehörigen Antikörpern in den Bereich der Forschung ziehen, würden wahrscheinlich interessante Ausblicke auf bisher noch nicht studierte Immunisierungsvorgänge im Pferdekörper eröffnen.

Es sei mir gestattet, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Schloßmann für die Anregung zu der Arbeit, das liebenswürdige Interesse und die Ratschläge bei der Ausführung der Versuche und für die Überlassung der Hilfsmittel des Instituts meinen verbindlichen Dank ergebenst auszusprechen.

Ebenso danke ich der Assistentin der Klinik, Frl. Dr. Meyer, bestens für ihre freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Literatur.

1. Babes Arghir, Die Behandlung des Erysipels mit antidiphtherischem Serum. Schmidts Jahrbücher 1904 Nr. 283, Referat S. 158.

2. Baginsky, Diphtherie und diphtherischer Croup. Wien und Leipzig 1913.

3. Barikine, Untersuchungen über die Toxin-Antitoxinreaktion bei Diphtherie. Referat in der Berl. klin. Wochenschr. 1913.

4. Behring, Gesammelte Abhandlungen. Leipzig 1893.

5. Berghaus, Über die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu seinem Heilwerte. Zentralbl. f. Bakteriologie und Parasitenkunde I, Bd. 48, Heft 4; Bd. 49, Heft 3; Bd. 50, Heft 3.

6. Bessau, Über Typhusimmunisierung. Deutsche med. Wochenschr. 1916 Nr. 17.

7. Beyer, Bemerkungen zur Diphtheriestatistik von F. Reiche in Nr. 1. u. 2 der Med. Klinik. Med. Klinik 1913 Nr. 11.

8. Bingel, Über Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichem Perdeserum. Leipzig 1918.

9. Bötticher, Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Behringschen Diphtherieheilmittels. Deutsche med. Wochenschr. 1898 Nr. 1 u. 2.

10. Boyksen, Zur Serumbehandlung des Erysipels. Referat Deutsche med. Wochenschr. 1916 Nr. 33.

11. Brauer, Diskussion über den Vortrag des Herrn Reiche: Drei weitere Jahre Diphtheriebehandlung im Ärztl. Verein zu Hamburg. Deutsche med. Wochenschr. 1913 Nr. 5.

12. Ehrlich, Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr. 1898 Nr. 38. Derselbe zitiert in

13. Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie, München 1910 (Eckert, Die Serumtherapie der Diphtherie).

14. Engelmann, Diskussion über den Vortrag des Herrn Fahr: Beiträge zur Frage der Diphtherie. Sitzung des Ärztl. Vereins in Hamburg vom 16. November 1915. München. med. Wochenschr. 1915 Nr. 49.

15. Erhardt, Beiträge zur Behandlung der Diphtherie mit großen Dosen. Referat München. med. Wochenschr. 1902 Nr. 46, S. 2533.

16. Fahr, Beiträge zur Frage der Diphtherie. Vortrag im Ärztl. Verein zu Hamburg, Sitzung vom 19. Oktober 1915. Referat Med. Klin. 1915 Nr. 50, S. 1387.

17. Franke, Serumbehandlung des Erysipels. Referat Deutsche med. Wochenschrift 1916 Nr. 36.

18. Friedländer, Therapeutische Erfahrungen bei parenteraler Injektion von Proteinkörpern und ihren Spaltprodukten in der Augenheilkunde. Wiener klin. Wochenschr. 1916 Nr. 42.

19. Ganghofner, Zitiert in Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie, München 1910.

20. Goldmann, Zur Frage der Serumtherapie der Diphtherie. Med. Klinik 1913 Nr. 13.

21. Gottstein, Zur Diphtheriestatistik. Therap. Monatsh. 1898 Nr. 5.

Derselbe, Beiträge zur Epidemiologie der Diphtherie. Therap. Monatsh. 1901 Nr. 12.

Derselbe, Nachträge zur Epidemiologie der Diphtherie. Therap. Monatsh. 1902 Nr. 4.

Derselbe, Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Therap. Monatsh. 1903 Nr. 11.

22. Greene, Diagnosis and treatment of diphtheria. Referat in der Zeitschr. f. Kinderheilk. 6. Bd., Ref. 1913, S. 346.

23. Hansemann, Mitteilungen über Diphtherie und das Diphtherieheilserum. Berl. klin. Wochenschr. 1894 Nr. 50.

24. Heubner, Lehrbuch der Kinderkrankheiten.

Derselbe, Behandlung der Diphtherie mit dem Behringschen Heilserum. Nach einem auf dem 13. Kongreß f. Innere Med. erstatteten Bericht. Leipzig 1895.

25. Hinz, Erfahrungen mit artfremdem Serum bei der Behandlung der Hundestaupe. Zeitschr. f. Veterinärkunde 1918, 30. Jahrg., 1. Heft.

26. Johannessen, Über Injektionen mit antidiphtherischem Serum und reinem Pferdeserum bei nicht diphtheriekranken Individuen. Deutsche med. Wochenschr 1895 S. 855.

27 Karasawa und Schick. Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Serums an Schutzkörpern gegen Diphtherietoxin. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72.

28. Kassowitz. Die Erfolge des Diphtherieheilserums. Therapeut. Monatsh. 1898 Nr. 6, S. 305.

Derselbe; Die Erfolge des Diphtherieheilserums. Ibidem 1902 Nr. 5.

29. Kleinschmidt, Zur spezifischen Therapie und Prophylaxe der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1917. Neue Folge 86.

30. Knoespel. Ein Beitrag zur Serumtherapie der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1915 Bd. 81, S. 210.

31. Koller. Erysipel behandelt mit Diphtherieheilserum. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1915 N. 25.

Derselbe. Erysipel behandelt mit Diphtherieheilserum. Ibidem 1916 Nr. 28.

32. Koloman Szegö, Ein mit Serum behandelter Fall von Streptokokkendiphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1895 Nr. 51.

33. Kraus, Über Beziehungen des Antitoxingehaltes antitoxischer Sera zu deren Heilwerte. Wien. klin. Wochenschr. 1908 Nr. 28.

34. Kraus und Baecher, Über Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieheilserums zu dessen Heilwert. Deutsche med. Wochenschr. 1913 Nr. 23.

35. Kraus und Schwoner. Über Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu dessen Heilwert. Zentralbl. f. Bakteriol. 1908 Nr. 47.

36. Krumbein und Tomarkin, Neuere Erfahrungen über die Anwendungsweise des Diphtherieheilserums. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1911 Nr. 9.

37. Luithlen, Zur Kenntnis der Wirkung der Vakzine. Wien. klin. Wochenschr. 1916 Nr. 9.

38. Marie, René et H. Roucche. Hämoglobinurie bei einem Kinde. Injektionen von antidiphtherischem Serum. Heilung. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 6, Referat 1913.

39. Morgenroth, Über Diphtherietoxin und Antitoxin. Therapeut. Monatsh. 1909 Nr. 1.

40. Müller, F. E., Die myeloische Wirkung der Milchinjektion. Med. Klinik 1918 Nr. 18.

Derselbe, Zur Pathologie und Therapie der Bartflechte. Die Therapie der Gegenwart 1918 Heft 6.

41. Polak. Diphtherieserum bei Erysipel. Wien. klin. Wochenschr. 1911 Nr. 30.

42. Purjèsz, Kritik der Serumtherapie. Vortrag im Budapester kgl. Ärzteverein. Referat in Therapeuth. Monatsh. 1898 Nr. 4, S. 220.

Derselbe, Zur Diphtheriestatistik. Ibidem Nr. 7, S. 375.

43. Raphael. Über einige der wichtigsten Infektionskrankheiten, die Kurland in den Jahren 1891—1909 heimgesucht haben. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1. Bd., Referat 1912, S. 724.

44 Reiche. Klinisches und Kritisches zur Behringschen Antitoxinbehandlung der Diphtherie. Med. Klinik 1913 Nr. 1 u. 2.

45. Rolly. Diskussion über Diphtherie in der Med. Gesellschaft zu Leipzig. Referat München. med. Wochenschr. 1916 Nr. 40.

46. Rosenbach. Die Wellenbewegung der Seuchen und das Diphtherieserum. Therapeut. Monatsh. 1902 Nr. 3.

Derselbe. Serumtherapie und Statistik. München. med. Wochenschr. Nr. 89 bis 91.

47. Roubitschek, Die Behandlung des Flecktyphus mit normalem Pferdeserum. Wien. klin. Wochenschr. 1915 Nr. 26.

48. Rumpel, Diskussion über Diphtherie im Ärztl. Verein in Hamburg. Referat München. med. Wochenschr. 1909 Nr. 50.

49. Derselbe, Diskussion über den Vortrag dee Herrn Fahr: Beiträge zur Frage der Diphtherie. Sitzung des Ärztl. Vereins in Hamburg vom 16. November 1915. Ibidem 1915 Nr. 49.

50. Schön-Ladniewski, Beitrag zur Serumbehandlung der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1904 Bd. 60.

51. Siegert, Vier Jahre vor und nach der Serumbehandlung der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1900 Bd. 52.

52. Soltmann, Die Serumbehandlung der Diphtherie. Deutsche med. Wochenschr. 1895 Nr. 4.

53. Spronck und Hamburger, Über die Nachteile der Verwendung hochwertiger Antitoxinsera. Wiener klin. Wochenschr. 1917 Nr. 11.

54. Steinhardt, Zitiert bei Kraus und Schwoner.

55. v. Strümpell, Diskussion über Diphtherie in der Medizin. Gesellschaft zu Leipzig. Referat München. med. Wochenschr. 1916 Nr. 40.

56. v. Szontagh, Über einige Fragen der antitoxischen Diphtheriebehandlung. Jahrb. f. Kinderheilk. 1908 Nr. 68.

57. Thiemich, Diskussion über Diphtherie in der Medizin. Gesellschaft zu Leipzig. Referat München. med. Wochenschr. Nr. 40.

58. Uffenheimer, Weshalb versagt das Behringsche Heilserum in gewissen Fällen? München. med. Wochenschr. 1909 Nr. 12.

59. Virchow, Zitiert in Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie, München 1910.

60. Weichardt, Beiträge zur Proteinkörpertherapie. Wiener klin. Wochenschrift 1916 Nr. 50.

61. Wickmann, Über große Serumdosen bei Diphtherie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1. Bd., Referat 1912, S. 37.

62. Wieland, Das Diphtherieheilserum, seine Wirkungsweise und Leistungsgrenze bei operativen Larynxstenosen. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903 Bd. 57.

Lebenslauf.

Ich bin am 18. Oktober 1889 zu Walderbach, Oberpfalz, Bayern, geboren und besuchte von meinem 7. Lebensjahre ab die dortige Volksschule. Mit 12 Jahren kam ich auf das humanistische Gymnasium zu Regensburg, dem ich 4 Jahre lang angehörte. Infolge Wegzuges meiner Eltern nach München trat ich in das dortige Theresiengymnasium ein, das ich im Juli 1911 mit dem Reifezeugnisse verließ. Anfänglich gedachte ich mich dem kaufmännischen Berufe zu widmen, ließ mich dann an der Universität München für Staatswirtschaft immatrikulieren, ging schließlich aber im Herbst 1912 meinem Hang für die Naturwissenschaften folgend, an die Tierärztliche Hochschule in München über, wo ich auch im April 1914 die naturwissenschaftliche Prüfung ablegte. Nach dem zweiten klinischen Semester rückte ich im Sommer 1915 als Kriegsfreiwilliger zur Armee ein und stehe seit Dezember desselben Jahres als Veterinäroffizier im Felde. Zur Erledigung des 3. klinischen Semesters wurde ich im Oktober 1917 nach München abkommandiert, wo ich dann an der dortigen Universität im Februar 1918 meine Approbation erhielt. Ins Feld zurückgekehrt, machte ich die Verfolgungskämpfe gegen die Russen durch Livland mit, erhielt dann im heurigen Sommer einen längeren Urlaub nach Düsseldorf, wo ich an der dortigen Akademie für praktische Medizin bei Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Schloßmann die gegenwärtige Dissertation anfertigte. Sodann kehrte ich wieder ins Feld nach Rußland zurück, wo ich mich bis jetzt noch befinde.